

DOI: 10.19538/j.ek2024060602

2024年《儿童脓毒症和脓毒性休克的国际共识Phoenix标准》解读

黄翰武¹, 赵喆², 王义³, 梁珍花¹, 王卫凯⁴, 洪小杨²

【摘要】 脓毒症是儿科重症监护室患儿死亡的重要原因, 严重威胁儿童生命健康, 而脓毒性休克是脓毒症出现心血管系统损害的阶段, 是其最严重的表现。脓毒症和脓毒性休克的规范诊断非常重要, 如临床医师认识不足可能会延误诊治, 导致疾病持续进展, 出现多器官功能损伤甚至死亡等严重后果。2024年美国重症医学学会(Society of Critical Care Medicine, SCCM)儿童脓毒症定义工作组发布了儿童脓毒症和脓毒性休克的Phoenix脓毒症新标准, 有可能改善世界各地儿童脓毒症和脓毒性休克的临床治疗、流行病学评估和研究。现对儿童脓毒症现行标准的局限性、Phoenix儿童脓毒症新标准的制定、定义和与现行标准的比较、新标准的注意事项及局限性进行解读, 供临床参考, 以期提高儿科医师对脓毒症和脓毒性休克的规范诊断。

【关键词】 儿童脓毒症; 脓毒性休克; Phoenix标准; 国际共识; 解读

中图分类号: R72 文献标志码: A

Interpretation of the 2024 International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock HUANG

Han-wu*, ZHAO Zhe, WANG Yi, et al. *Pediatric Intensive Care Unit, the Guangxi Academy of Medical Sciences/The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

Corresponding author: HONG Xiao-yang, E-mail: jyhongxy@163.com

Abstract Sepsis is the main cause of death of children in pediatric intensive care unit, which seriously threatens the life and health of children, and septic shock is the stage of cardiovascular system damage of sepsis, which is its most serious manifestation. The standardized diagnosis of sepsis and septic shock is very important, and the lack of understanding of clinicians may delay the diagnosis and treatment, resulting in the continuous progression of the disease, multiple organ function injury and even death. In 2024, the Society of Critical Care Medicine (SCCM) Working Group on Definitions of Sepsis in Children issued a new Phoenix Sepsis Criteria for Sepsis and Septic Shock in children. There is potential to improve clinical care, epidemiological assessment and research of sepsis and septic shock in children around the world. The limitations of the current criteria for pediatric sepsis, the formulation and definition of a new Phoenix criteria for pediatric sepsis, the content of Phoenix criteria, the comparison between the new and the current criteria, the precautions and limitations of the new criteria are interpreted for clinical reference, in order to improve the standardized diagnosis of sepsis and septic shock of children by pediatricians.

Keywords sepsis in children; septic shock; the phoenix criteria; international consensus; interpretation

2017年, 据估计全球有2500万儿童确诊脓毒症, 导致300多万儿童死亡^[1]。另有研究显示儿童脓毒症发病率每年约为22例/10万, 新生儿脓毒症

为2202例/10万活产儿^[2]。在高收入国家, 超过4%的18岁以下住院患者和约8%的儿童重症监护病房(PICU)住院患者患有脓毒症。脓毒症患儿的病死率从4%到50%不等, 这取决于疾病严重程度、危险因素和地理位置。大多数死于脓毒症的儿童患有难治性脓毒休克和(或)多器官功能障碍综合征, 许多死亡发生在治疗的最初48~72h内^[3]。综上, 儿童脓毒症和脓毒性休克的发生率及病死率高、病情进展快, 故而世界卫生组织关于脓毒症的决议中呼吁致力于改善脓毒症的诊断、预防和管

基金项目: 国家重点研发计划(2021YFC2701700)

作者单位: 1. 广西医学科学院 广西壮族自治区人民医院儿科重症监护室, 广西 南宁 530021; 2. 中国人民解放军总医院第七医学中心儿科医学部重症医学科, 北京 100700; 3. 西安交通大学附属儿童医院重症医学科, 陕西 西安 710003; 4. 甘肃省妇幼保健院(甘肃省中心医院)儿童急救中心二部, 甘肃 兰州 730050

通信作者: 洪小杨, 电子信箱: jyhongxy@163.com

理,这要求临床具有能准确识别具有高风险不良预后和死亡风险的脓毒症诊断标准^[4-5]。

2024年SCCM儿童脓毒症定义工作组发布了儿童脓毒症和脓毒性休克诊断的Phoenix标准^[6],该标准的应用有可能提高世界各地儿童脓毒症和脓毒性休克的诊治水平,降低病死率,并对临床治疗、流行病学评估和临床研究产生深远影响,弥补目前儿童缺乏相关标准的遗憾。现对儿童脓毒症和脓毒性休克的国际共识Phoenix标准(下文简称新标准)的重要部分进行解读。

1 儿童脓毒症现行标准的发展及局限性

国际儿童脓毒症共识会议(International Pediatric Sepsis Consensus Conference, IPSCC)于2005年发布了针对儿童的脓毒症标准^[7],与当时的成人脓毒症标准(Sepsis-2)类似,IPSCC标准基于专家意见,并将儿童脓毒症定性为疑似或确诊的感染伴存在全身炎症反应综合征(SIRS)。儿童严重脓毒症被定义为伴有心血管或呼吸系统功能障碍或至少2个其他器官系统功能障碍的脓毒症。儿童脓毒性休克被定义为脓毒症伴低血压、需要血管活性药物或尽管使用40mL/kg或更多的静脉滴注液体进行复苏,但仍有组织灌注不足的证据。

2008年和2012年更新的脓毒症指南均包含有儿童相关内容,然而儿童脓毒症及脓毒性休克相关定义均无更新,仅在2012年指南中强调了指标的使用需要符合儿童年龄相关标准^[8-9]。2017年美国重症医学会发布了《儿童和新生儿脓毒性休克血流动力学管理临床实践》^[10],该文重点阐述了脓毒症和脓毒性休克的治疗,突出之处是对新生儿部分有了详细的说明,在脓毒症和脓毒性休克的定义上依旧沿用既往。

2016年,第3届脓毒症和脓毒性休克国际共识会议修订了成人脓毒症或脓毒性休克的标准(Sepsis-3)^[11]。Sepsis-3定义通过是否存在宿主对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍将脓毒症与无并发症感染区分开来,并将疑似感染患者的连续器官衰竭评估(SOFA)评分至少2分来确定脓毒症。在脓症患者中,脓毒性休克的定义是指在没有低血容量的情况下,需使用血管升压药维持平均动脉血压在65 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或更高、血清乳酸水平超过2 mmol/L(18.02 mg/dL)。这些标准没有根据儿科数据制

定,也没有经过儿童患者的广泛验证,SOFA是否适用于儿童尚无定论,因而Sepsis-3定义并未包含儿童。

2020年,美国重症医学会(SCCM)和欧洲危重病学会(European Society of Intensive Care Medicine, ESICM)组成专家组提出新的《拯救脓毒症运动国际指南:儿童脓毒性休克和脓毒症相关器官功能障碍管理》^[3],指导儿童脓毒性休克和脓毒症器官功能障碍(sepsis associated organ dysfunction, SAOD)的管理,内容仅讨论脓毒性休克和脓毒症器官功能障碍的治疗,对儿童脓毒症和脓毒性休克的定义未做本质上修改。

自2005年儿童脓毒症和脓毒性休克定义提出以来,很大程度上是参照成人,至今亦未作出修订更新,但儿童脓毒症与成人脓毒症有重要差异,包括生命体征的年龄相关的变异性、发育中的年龄依赖性免疫功能,以及儿科特异性合并症、流行病学和结果的差异^[12-15]。由于全球儿童脓毒症的发生率和病死率很高,应推导并验证专门用于儿童诊断的脓毒症标准。

儿童脓毒症的IPSCC标准包括许多病情较轻的儿童,最近的文献支持SIRS标准不能可靠地识别有不良预后风险的儿童^[16-17]。IPSCC标准在全球范围内对资源匮乏地区的人群的适用性尚未得到严格评估,因为这些人群的疾病负担仍然最大^[18]。儿童脓毒症标准应基于来自不同临床环境的可靠、现成的数据。此外,尽管脓毒症研究的重点是需要重症监护的患者,但80%的脓毒症儿童患者最初出现在急诊科或常规住院医疗机构。因此,应考虑脓毒症儿科患者的整个医院治疗过程的连续性^[19]。这些都对新定义提出了较高要求。

2 儿童脓毒症和脓毒性休克Phoenix新标准的制定

基于上述原因,SCCM于2019年成立了一个在学科、性别和医疗保健环境等方面建立多元化的工作组,该工作组包括来自6大洲不同资源和地理位置医疗机构的35名护士和医生专家,以更新儿童脓毒症的标准。定义集合了重症监护、急诊医学、传染病、普通儿科、信息学、护理、新生儿科和研究领域的儿科专家在脓毒症方面的专业知识和经验。确保了新定义具有全球性、多元化的代表性^[6]。

新标准的制定兼顾了三方面要素^[6],包括:(1)对2835名临床医生的全球调查;(2)系统综述和荟

萃分析;(3)数据驱动的推导和验证研究。最终整个工作组使用改进的德尔菲共识方法得出结论。在每一步骤中,工作组都纳入了来自较低和较高资源环境的数据,并考虑了与有限资源相关的挑战。早产新生儿(出生时妊娠<37周)和出生后即住院的新生儿被排除,原因是早产新生儿器官功能障碍的定义存在挑战,以及围产期获得性感染的独特背景。该调查还证实,儿科临床医生更倾向于使用脓毒症一词来指代与感染相关的器官功能障碍的儿童,而不是与感染相关SIRS的儿童,这表明 Sepsis-3 概念框架得到了广泛采用^[6]。系统综述和荟萃分析^[6]检验了个体临床和实验室标准与脓毒症发展或不良后果风险增加的关系,包括器官功能障碍评分。这说明了使用经过验证的器官功能障碍指标来发展脓毒症和儿童脓毒性休克标准是可靠的选择。

工作组开发了一个国际多中心电子健康记录数据库。该数据库包括不同医院地点(如急诊科、常规住院医疗区、重症监护室)超过300万例18岁以下患者的就诊事件,不包括出生住院和早产新生儿。最终,推导和验证的模型纳入了4个器官系统(心血管、呼吸、神经和凝血)的功能障碍水平,其最终得到了工作组基于性能和简约性的支持,并转化为基于整数的评分,即 Phoenix 脓毒症评分(表1),Phoenix 脓毒症评分纳入了定义与死亡风险增加相关的器官功能障碍的脓毒症。其中,脓毒症和脓毒性休克的评分阈值是通过整个工作组在参与标准共识的制定过程中,根据器官系统评分的敏感性和阳性预测值来确定的^[20]。

3 儿童脓毒症和脓毒性休克 Phoenix 标准、现行 IPSCC 标准和 Sepsis-3 标准

3.1 儿童脓毒症和脓毒性休克 Phoenix 标准 见

表1。(1)儿童脓毒症定义:使用 Phoenix 脓毒症评分标准来确定,Phoenix 脓毒症评分为2分或更多,表明疑似或确诊感染患儿的呼吸、心血管、凝血和(或)神经系统存在潜在的危及生命的器官功能障碍。与 IPSCC 定义的脓毒症(即疑似或确诊感染的 SIRS)和严重脓毒症相比,至少2分的 Phoenix 脓毒症评分阈值对确诊或疑似感染患儿在前24h内的住院病死率具有更高的阳性预测价值和更高或相似的敏感性(即基于 IPSCC 的器官功能障碍标准的 IPSCC 脓毒症)^[20]。(2)儿童脓毒性休克定义:在脓毒症患儿中,可通过 Phoenix 脓毒症评分标准中心血管系统评分方面至少1分(即年龄相关的严重低血压、血乳酸>5 mmol/L 或接受血管活性药物治疗,见表1、图1)确定脓毒性休克。(3)脓毒症伴远离原发感染部位的器官功能障碍:符合 Phoenix 脓毒症标准的儿童包括:①仅限于原发感染器官的器官功能障碍儿童(如肺炎患儿的孤立性呼吸功能障碍);②Phoenix 脓毒症评分表明存在远离原发感染部位的器官功能障碍的患儿(如脑膜炎患儿存在呼吸系统的功能障碍)。脓毒症伴存在远离主要感染部位的器官功能障碍的患儿(包括了脓毒性休克和多器官功能障碍的患儿),代表了脓毒症患儿一个重要而独特的亚群。患有脓毒症伴远端器官功能障碍的患儿病死率更高^[6],这表明存在危及生命的全身系统性过程。相比之下,Phoenix 脓毒症评分至少为2分的患儿,如果其器官功能障碍仅限于主要感染部位,则在较高和较低资源环境中的病死率分别为1.7%和6.1%^[6]。

上述三者关系,可用图1表示。儿童脓毒症和脓毒性休克 Phoenix 标准与现行 IPSCC 标准的比较见表2~4^[7]。

3.2 儿童脓毒症和脓毒性休克 Phoenix 标准诊断

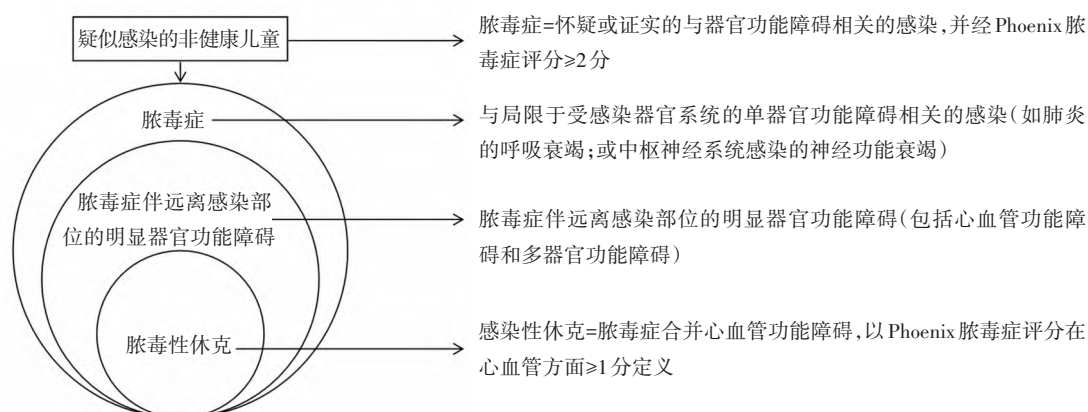


图1 儿童脓毒症、脓毒症伴远离原发感染部位的器官功能障碍和脓毒性休克

表1 儿童脓毒症和脓毒性休克 Phoenix 标准¹⁾

系统变量(分值)	0分	1分	2分	3分
呼吸系统(0~3分)	PaO ₂ :FiO ₂ ≥400 或 SpO ₂ :FiO ₂ ≥292 ²⁾	PaO ₂ :FiO ₂ <400 在任何呼吸支持时;或SpO ₂ :FiO ₂ <292 在任何呼吸支持时 ²⁾³⁾	PaO ₂ :FiO ₂ 100~200 和有创机械通气(IMV)或SpO ₂ :FiO ₂ 148~220 和IMV ²⁾	PaO ₂ :FiO ₂ <100 和IMV 或 SpO ₂ :FiO ₂ <148 和IMV ²⁾
心血管系统(0~6分)	未使用血管活性药物 ⁴⁾ 乳酸<5.0 mmol/L ⁵⁾	使用1种血管活性药物 ⁴⁾ 乳酸 5.0~10.9 mmol/L ⁵⁾	使用≥2种血管活性药物 ⁴⁾ 乳酸≥11 mmol/L ⁵⁾	
基础年龄 ⁶⁾	平均动脉压(MAP, mmHg) ⁷⁾			
<1月龄	>30	17~30	<17	
1~11月龄	>38	25~38	<25	
1~<2岁	>43	31~43	<31	
2~<5岁	>44	32~44	<32	
5~<12岁	>48	36~48	<36	
12~17岁	>51	38~51	<38	
凝血系统(0~2分) ⁸⁾	血小板≥100×10 ³ /μL 国际标准化比值≤1.3 D-二聚体≤2 mg/L FEU 纤维蛋白原≥100 mg/dL	血小板<100×10 ³ /μL 国际标准化比值>1.3 D-二聚体>2 mg/L FEU 纤维蛋白原<100 mg/dL	每项1分(最高2分)	
神经系统(0~2分) ⁹⁾	格拉斯哥昏迷评分>10 瞳孔反应 ⁹⁾	格拉斯哥昏迷评分≤10分 ¹⁰⁾	双侧瞳孔固定	

注:Phoenix 脓毒症标准:脓毒症 疑似感染且 Phoenix 脓毒症评分≥2分;脓毒性休克 脓毒症伴心血管系统评分≥1分;FEU 为纤维蛋白原当量单位;IMV 为有创机械通气;INR 为凝血酶原时间国际标准化比值;MAP 为平均动脉压;PaO₂:FiO₂ 为动脉血氧分压与吸入氧浓度的比值;SpO₂ 为通过脉搏血氧计测量的血氧饱和度(≤0.97);SI 转换因子:将乳酸单位从 mmol/L 转换为 mg/dL(除以 0.111);1)该评分可以在没有某些变量的情况下计算(如即使不测量乳酸水平和不使用血管活性药物,心血管系统评分仍可通过血压来确定);预计将根据临床判断,由医疗小组自行决定是否进行实验室检查和其他检测;未测量的变量对得分没有贡献;年龄不需要因早产而调整,该标准不适用于住院分娩、孕龄小于 37 周的新生儿或 18 岁以上患者;2)SpO₂:FiO₂ 比值仅在 SpO₂≤0.97 时计算;3)呼吸功能障碍 1 分可在任何接受氧气、高流量、无创正压或 IMV 呼吸支持的患者中进行评估,包括未接受 IMV 的儿童 PaO₂:FiO₂<200 和 SpO₂:FiO₂<220;对于接受 IMV 的儿童,PaO₂:FiO₂<200,SpO₂:FiO₂<220,见 2 分和 3 分的标准;4)血管活性药物包括任何剂量的肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺、多巴酚丁胺、米力农和(或)血管加压素(用于休克);5)乳酸的参考范围为 0.5~2.2 mmol/L,乳酸可以是动脉血也可以是静脉血测量;6)年龄不因早产而进行调整,该标准不适用于住院分娩、孕龄小于 37 周的新生儿或 18 岁以上儿童;7)优先使用测量的 MAP(可用侵入性动脉血压测量或非侵入性示波法测量),如不能测量 MAP,则使用计算的 MAP(1/3×收缩压+2/3×舒张压)数值替代;8)凝血变量参考范围:血小板(150~450)×10³/μL;D-二聚体<0.5mg/L FEU;纤维蛋白原 180~410mg/dL。INR 参考范围基于局部参考凝血酶原时间;9)在镇静和非镇静患者以及接受或未接受 IMV 支持的患者中,神经功能障碍亚组评分均得到了实际验证;10)格拉斯哥昏迷评分(GCS)根据语言、眼睛和运动反应来衡量意识水平(范围 3~15,得分越高表明神经功能越好)

表2 儿童脓毒症和脓毒性休克 Phoenix 标准、现行 IPSCC 标准和 Sepsis-3 标准的定义比较

定义	Phoenix 脓毒症标准(2024年)	IPSCC 标准(2005年)	Sepsis-3(2016年)
SIRS	不需要	异常的心率、呼吸、白细胞数及体温,4 项中符合至少 2 项,且其中 1 项必须为白细胞数或体温异常	不需要
脓毒症	疑似或确诊的感染,伴 Phoenix 脓毒症评分≥2分	疑似或确诊的感染,伴 SIRS	疑似/确诊感染的成年人,伴 SOFA≥2 分
严重脓毒症	不可用	存在器官功能障碍的脓毒症,具体定义为呼吸或心血管功能障碍,或至少 2 种其他器官功能障碍	不可用
脓毒性休克	脓毒症伴有心血管系统功能障碍(Phoenix 的心血管系统评分≥1分)	存在心血管功能障碍的脓毒症(定义如下:心血管系统方面)	脓毒症伴动脉低血压和乳酸>2 mmol/L 及需血管升压药治疗
评分的发展由来	使用最佳综合得分构建模型进行推导和验证	-	使用现有 SOFA 分数

注:表 2 参考和改编自文献[7]、[11]及 Phoenix 指南中相关内容

表3 儿童脓毒症和脓毒性休克Phoenix标准、现行IPSCC标准和Sepsis-3标准的呼吸、凝血、神经系统评分比较

项目	Phoenix脓毒症评分标准-呼吸、凝血、神经系统				IPSCC	Sepsis-3
	0分	1分	2分	3分	未明确分值	每项最多4分
呼吸系统 (0~3分)	PaO ₂ :FiO ₂ ≥400或SpO ₂ : FiO ₂ ≥292	PaO ₂ :FiO ₂ <400在任何呼吸支持时,或SpO ₂ : FiO ₂ <292在任何呼吸支持时	PaO ₂ :FiO ₂ 100~200和有创机械通气(IMV)或SpO ₂ :FiO ₂ 148~220和IMV	PaO ₂ :FiO ₂ <100和IMV	(1)P/F<300和(或)IMV或NIV或S/分配分数,最多4分;(2)FiO ₂ >0.50,才使Sats>0.92,但没有明确使用S/F	(1)根据P/F比率和任何呼吸支持分配分数,最多4分;(2)P/F<300作为附加阈值;(3)不使用S/F
凝血系统 (0~2分)	血小板≥100×10 ³ /μL 国际标准化比值≤1.3 D-二聚体≤2 mg/L FEU 纤维蛋白原≥100mg/dL	血小板<100×10 ³ /μL 国际标准化比值>1.3 D-二聚体>2 mg/L FEU 纤维蛋白原<100 mg/dL			(1)血小板<80×10 ³ /μL,或比基线值下降50%以上;(2)INR>2.0	根据血小板<150, <100, <50, <20(×10 ³ /μL)分配分数,最多4分
神经系统 (0~2分)	格拉斯哥昏迷评分>10分;瞳孔反应	格拉斯哥昏迷评分≤10分	双侧瞳孔固定		GCS≤11分,或急性下降≥3分	根据GCS 13~14, 10~12, 6~9, <6分配分数,最多4分

注:表3参考和改编自文献[7]、[11]及Phoenix指南中相关内容

表4 儿童脓毒症和脓毒性休克Phoenix标准、现行IPSCC标准和Sepsis-3标准的心血管、肾脏、肝脏系统比较

Phoenix脓毒症评分标准-心血管系统(不使用肾脏、肝脏系统)			IPSCC	Sepsis-3	
系统变量/分值	0分	1分	2分	未明确分值	每项最多4分
心血管系统 (0~6分)	未使用血管活性药物 乳酸<5 mmol/L 平均动脉压(MAP)(mmHg)	使用1种血管活性药物 乳酸5.0~10.9 mmol/L	使用≥2种血管活性药物 乳酸≥11 mmol/L	尽管在1h内予40 mL/kg的液体扩容:(1)仍存在低血压;(2)≥1种血管活性药物;(3)≥2项:碱丢失,乳酸2倍上限,少尿,核心-外周温度梯度>3℃,毛细血管充盈延长 (4)收缩压(mmHg) IPSCC收缩压年龄组	(1)≥1种血管活性药物,以特定血管活性物的增量剂量来分配分数;(2)乳酸不用于此评分中;(3)MAP:<70mmHg的单个阈值
基础年龄	>30	17~30	<17	<59	<1周
<1月龄	>30	17~30	<17	<79	1周至1月龄
1~11月龄	>38	25~38	<25	<75	1~12月龄
1~<2岁	>43	31~43	<31	<74	1~5岁
2~<5岁	>44	32~44	<32	<74	1~5岁
5~<12岁	>48	36~48	<36	<83	>5~12岁
12~17岁	>51	38~51	<38	<90	>12~18岁
肾脏系统	不可用			肌酐升高>2倍上限,或比年龄的正常值升高≥2倍	根据肌酐1.2~1.9, 2.0~3.4, 3.5~4.9, >5.0mg/dL,或尿量分配分数,最多4分
肝脏系统	不可用			总胆红素≥4mg/dL,或ALT≥2倍年龄的正常上限值	根据胆红素1.2~1.9, 2.0~5.9, 6.0~1.9, >12.0mg/dL分配分数,最多4分

注:1 mmHg=0.133 kPa;表4参考和改编自文献[7]、[11]及Phoenix指南中相关内容

流程 见图2。其中对脓毒症的筛查应遵循现有的诊断程序来识别病情恶化的感染患者。需要数据驱动的工具来筛查有患脓毒症风险的儿童,必须在不同的人群和环境中共对其进行严格评估。Phoenix脓毒症评分不用于早期筛查或识别可能的脓毒症,也不用于在器官功能障碍明显之前进行管理。

3.3 儿童脓毒症和脓毒性休克Phoenix标准与现行IPSCC标准的比较 见表2~4^[7]。与IPSCC标

准相比,Phoenix脓毒症标准不使用SIRS,且“严重脓毒症”不再作为术语。SIRS不应再用于诊断儿童脓毒症,因为任何危及生命的情况都是严重的,所以严重脓毒症一词是多余的;不使用静脉注射液体扩容来满足心血管功能障碍的标准;不使用二氧化碳滞留来定义呼吸功能障碍;不使用过量的碱、尿量、毛细血管充盈或温度梯度来定义心血管功能障碍;不包括肾或肝功能障碍;对特定器官衰竭的严重程度应用不同的阈值(P/F或S/F比率;

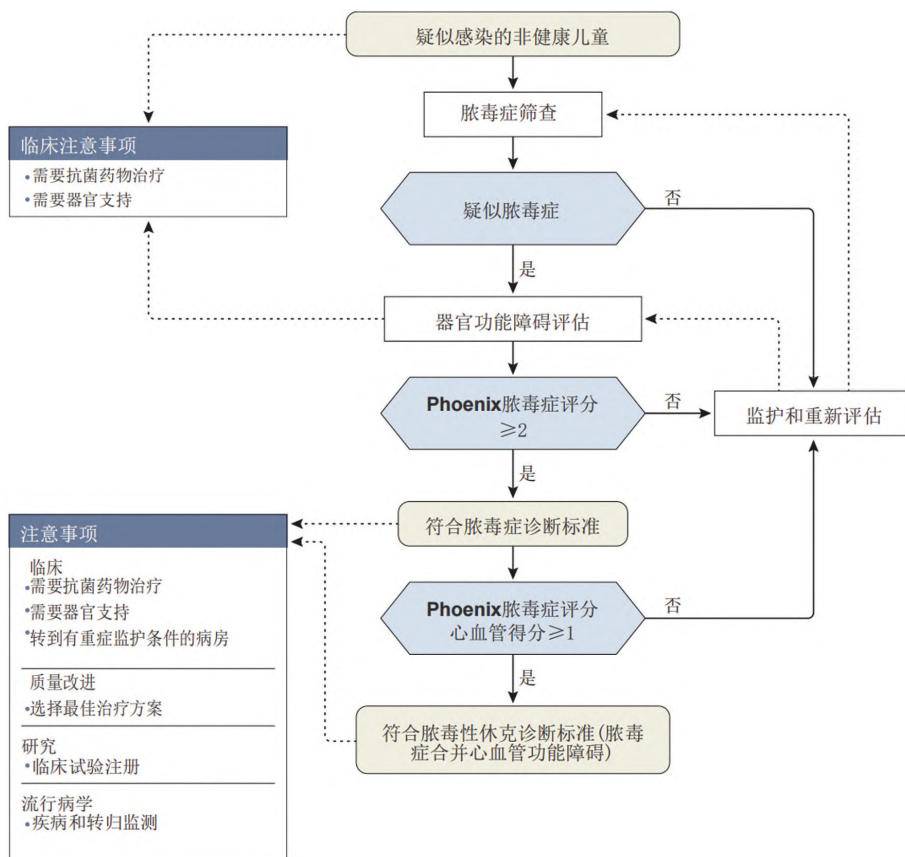


图2 儿童脓毒症和脓毒性休克Phoenix标准诊断流程

MAP与SBP;血小板;GCS);包括D-二聚体、纤维蛋白原和瞳孔反应。

3.4 儿童脓毒症和脓毒性休克Phoenix标准与2016年Sepsis-3标准的比较 见表2~4^[11]。与Sepsis-3标准比较,Phoenix脓毒症标准有脓毒性休克的定义,该定义基于判定器官功能障碍存在的评分(而不是像Sepsis-3那样的单独标准);某些器官最多3分(而成人SOFA评分中每个器官最多4分);可用S/F比率代替P/F比率;包括INR、D-二聚体和纤维蛋白原作为凝血功能障碍的变量;不包括肾功能或肝功能不全;应用低动脉血压的年龄特异性阈值。

3.5 Phoenix-4与Phoenix-8的优劣 新标准制定和推导的过程中,使用入院前24h的数据计算8个现有儿童器官功能障碍评分的器官特异性评分量表,并进行比较,以确定哪些子评分最能区分疑似感染儿童(定义为接受全身抗微生物药物治疗和进行微生物学检测的儿童)的住院病死率(包括在急诊科)^[21-24]。表现最佳的子评分被用作堆叠回归模型的输入,以确定其与住院病死率的关系。最

终的模型纳入了新标准中的4个器官系统(心血管、呼吸、神经和凝血)的功能障碍水平,其性能与8个器官系统模型(还包括肾脏、肝脏、内分泌和免疫功能障碍)生成的评分(Phoenix-8评分)相当^[20]。尽管新标准的评分仅包括4个器官系统,但与更复杂的Phoenix-8评分相比,新标准是敏感的,具有良好的阳性预测价值。工作组在不同的资源环境中优先考虑了资源节省性、诊断敏感性和临床可行性,从而限制了用于区分脓毒症和脓毒性休克与非脓毒性感染的器官系统的数量。尽管Phoenix脓毒症评分中使用的4个器官系统的损害最常见于脓毒症,但这并没有降低评估和管理其他器官功能障碍的重要性。临床医生和研究人员可以用Phoenix-8评分来识别和分类其他器官功能障碍(如肾或肝功能障碍)。

4 儿童脓毒症和脓毒性休克Phoenix新标准的使用注意事项及思考

4.1 医疗资源匮乏环境中的应用 Phoenix脓毒症标准在医疗资源匮乏环境中,可准确识别脓毒

症,这将有助于未来研究的广泛开展和数据收集。4个器官系统的评分标准,降低了实验室和数据收集的要求。在一些医疗资源较低的环境中,可能无法获得机械通气或血管活性药物等器官支持(数据),在这种情况下,可以使用其他评分项目,如低的 $\text{SaO}_2:\text{FiO}_2$ 比值或低平均动脉血压。此外,资源少的地区,凝血功能检查可能受到限制,同时血清乳酸在某些情况下也可能无法进行,但即使在此情况下,新标准在识别脓毒症儿童方面仍然表现良好^[18,20]。

4.2 脓毒症高危儿童的识别 Phoenix脓毒症和脓毒性休克标准旨在确定儿童感染导致的危及生命的器官功能障碍。不是为了筛查脓毒症风险或早期识别疑似脓毒症的儿童而设计的。因此,需开发脓毒症筛查和早期预警工具^[25],来适用于不同的医疗环境,以正确识别门诊和住院等环境中患脓毒症风险较高的患儿,便于进行早期干预,从而降低儿童脓毒症的发病率和病死率。此外,还需要确保这些工具在各个年龄组和存在技术依赖(如需呼吸机维持呼吸、体外膜肺维持循环等)、先天性疾病或严重营养不良等慢性疾病的患儿中都能发挥强大的作用。

4.3 脓毒症质量改进和抗菌药物管理 尽管Phoenix脓毒症标准在不同环境中的300多万儿科患者中表现良好,但未来需要更多的独立验证(尤其是在医疗资源匮乏、偏远和混合医疗环境中)。同时,并非所有符合Phoenix标准的患者都是感染细菌(如腺病毒或登革热等病毒感染患者),新标准的应用有可能将加强抗菌药物管理纳入质量改进的工作中,并探讨及时给予抗菌药物的措施及其适当性的规范化管理。此外,在面对全球性抗菌素耐药相关的挑战中,需要测试新的临床和分子标记物的有效性,这些标记物可以可靠地区分那些识别为脓毒症的儿童,并评估是否需要靶向抗菌素治疗。

4.4 基于表型的脓毒症标准的发展 脓毒症定义为与感染相关的器官功能障碍,无论感染部位。然而,就病理生理学和管理而言,由于局部感染相关组织损伤导致孤立性器官功能障碍的患者,可能与远离感染部位的器官功能障碍患者不同,如患有休克和(或)多器官功能障碍的患者病死率高得多^[26]。这种脓毒症患儿可能有不同的病变机制或治疗靶点,需要进行临床研究以了解其演变和

最佳治疗。鉴于脓毒症的异质性,研究应纳入反映个体生物学的基于特征的标准,并确定更有可能从特定治疗干预中受益的患者亚组。

5 Phoenix儿童脓毒症和脓毒性休克新标准的局限性

(1)Phoenix脓毒症诊断标准的本质反映了儿童脓毒症复杂生物过程的简化,以及宿主、病原体和环境因素方面的疾病异质性;(2)通过微生物检测和抗生素等替代标志物识别“感染”受到资源可用性和临床使用实践的影响;(3)与Sepsis-3类似,新标准没有代表宿主反应失调的特定标志物,也没有验证更高生物学分辨率的数据集(如包括多组学数据的数据集);(4)医疗资源丰富环境的这部分数据完全来自美国的儿童医院,因此这些数据可能不能代表或推广到其他国家;(5)死亡是感染儿童的主要终点,不包括与感染相关的发病率,也不包括对儿童及其家庭的长期影响;(6)制定标准时使用的24h呈现窗口排除了因医疗保健相关感染而患脓毒症的儿童;(7)感染后器官功能障碍和死亡的时间序列不能证明因果关系,动态生理测量可能比标准中使用的静态或单时间点评估更能准确地反映病情恶化的患者;(8)新标准纳入了针对脓毒症的治疗(如血管活性药物),可能没有考虑到可能影响器官功能障碍的其他治疗(如镇静);(9)早产新生儿和出生后直接住院的足月新生儿被排除在本研究之外,因而此儿童脓毒症标准不适用于这些患者^[6]。

6 结语

2024年SCCM儿童脓毒症定义工作组使用大型国际数据库和调查、系统综述和荟萃分析以及改进的德尔菲共识方法,推导并验证了儿童脓毒症和脓毒性休克的Phoenix脓毒症新标准。Phoenix脓毒症评分至少为2分,确定了18岁以下感染儿童可能危及生命的器官功能障碍,并新定义了儿童脓毒性休克。新标准的使用有可能改善世界各地儿童脓毒症和脓毒性休克的临床治疗、流行病学评估和研究。但新标准亦存在局限性,期待深入的研究,进一步推动儿童脓毒症和脓毒性休克定义、诊治的发展。

参考文献

- [1] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for

- the Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10219):200–211.
- [2] Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(3):223–230.
- [3] Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2020, 21(2):e52–e106.
- [4] Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, et al. Recognizing sepsis as a global health priority—a WHO resolution [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(5):414–417.
- [5] Kissoon N, Reinhart K, Daniels R, et al. Sepsis in children: global implications of the World Health Assembly resolution on sepsis [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2017, 18 (12):e625–e627.
- [6] Luregn JS, Scott W, Lauren RS, et al. International consensus criteria for pediatric sepsis and septic shock [J]. *JAMA*, 2024, 1:21.
- [7] Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International consensus conference on pediatric sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2005, 6(1):2–8.
- [8] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock; 2008 [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(1):296–327.
- [9] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock; 2012 [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(2):580–637.
- [10] Alan LD, Joseph AC, Rajesh KA, et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(6):1061–1093.
- [11] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis • 3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8):762–774.
- [12] Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J, et al. ANZICS Paediatric Study Group. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002–13: a multicentre retrospective cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(1):46–54.
- [13] Watson RS, CarciHo JA, Linde- Zwirble WT, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(5):695–701.
- [14] de Souza DC, Gongalves MJ, Soares LV, et al. SPREAD PED Investigators and the Instituto Latino Americano de Sepsis Network. The epidemiology of sepsis in paediatric intensive care units in Brazil (the Sepsis Prevalence Assessment Database in Pediatric population, SPREAD PED): an observational study [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2021, 5 (12):873–881.
- [15] Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Sepsis prevalence, outcomes, and therapies (SPROUT) study investigators and pediatric acute lung injury and sepsis investigators (PALISI) network. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191 (10):1147–1157.
- [16] Scott HF, Deakynne SJ, Woods JM, et al. The prevalence and diagnostic utility of systemic inflammatory response syndrome vital signs in a pediatric emergency department [J]. *Acad Emerg Med*, 2015, 22(4):381–389.
- [17] Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(2):179–188.
- [18] Carrol ED, Ranjit S, Menon K, et al. Operationalizing appropriate sepsis definitions in children worldwide: considerations for the Pediatric Sepsis Definition Taskforce [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2023, 24(6):e263–e271.
- [19] Balamuth F, Scott HF, Weiss SL, et al. Validation of the pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of third international consensus definitions for sepsis and septic shock definitions in the pediatric emergency department [J]. *Pediatrics*, 2022, 176(7):672–678.
- [20] Sanchez-Pinto LN, Bennett TD, DeWitt PE, et al. Development and validation of the Phoenix criteria for pediatric sepsis and septic shock [J]. *JAMA*, 2024, 1:21.
- [21] Schlapbach LJ, Weiss SL, Bembea MM, et al. Scoring systems for organ dysfunction and multiple organ dysfunction: the PODIUM consensus conference [J]. *Pediatrics*, 2022, 149(S1):S23–S31.
- [22] Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, et al. PELOD-2: an update of the pediatric logistic organ dysfunction score [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(7):1761–1773.
- [23] Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children [J]. *JAMA Pediatr*, 2017, 171(10):e172352.
- [24] Bembea MM, Agus M, Akcan-Arikan A, et al. Pediatric organ dysfunction information update mandate (PODIUM) contemporary organ dysfunction criteria: executive summary [J]. *Pediatrics*, 2022, 149(S1):S1–S12.
- [25] Jimenez-Zambrano A, Ritger C, Rebull M, et al. Clinical decision support tools for paediatric sepsis in resource-poor settings: an international qualitative study [J]. *BMJ Open*, 2023, 13(10):e074458.
- [26] Weiss SL, Carcillo JA, Leclerc F, et al. Pediatric organ dysfunction information update mandate (PODIUM) collaborative refining the pediatric multiple organ dysfunction syndrome [J]. *Pediatrics*, 2022, 149(S1):S13–S22.

(2024-03-16 收稿)